

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Patentschrift
⑪ DE 2940483 C2

⑦1 Aktenzeichen: P 29 40 483.9-44
⑦2 Anmeldetag: 5. 10. 79
⑦3 Offenlegungstag: 30. 4. 80
⑦5 Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: 22. 6. 89

⑤ Int. Cl. 4:
C07D 243/10
C 07 D 405/04
A 61 K 31/55

DE 2940483 C2

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

⑦0 Unionspriorität: ⑦2 ⑦3 ⑦1
19.10.78 HU GO-1426

⑦4 Patentinhaber:
Egyt Gyógyszervegyészeti Gyár, Budapest, HU

⑦4 Vertreter:
Beszédes, S., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw., 8060
Dachau

⑦2 Erfinder:

Körösi, Jenő, Dr.; Láng, Tibor, Dr.; Székely, József,
Dr.; Andrási, Ferenc, Dr.; Zólyomi, Gábor, Dr.; Borsy,
József, Dr.; Goldschmidt, geb. Horváth, Katalin,
Budapest, HU; Hámosi, Tamás, Maklár, HU; Szabó,
geb. Czibula, Gabriella; Mészáros, geb. Dunai
Kovács, Zsuzsa; Miglécz, Erzsébet, Budapest, HU

⑦6 Für die Beurteilung der Patentfähigkeit
in Betracht gezogene Druckschriften:

J.C.S. Chem. Comm., 1972, 827;
J.C.S. Chem. Comm., 1972, 823;
J.C.S. Perkin I, 1973, 2543-2551;
J.C.S. Perkin I, 1976, 362-366;
Chem. Ber., 107, 1974, 3883-3893;

⑦9 5H-2,3-Benzodiazepinderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende Arzneimittel

DE 2940483 C2

Beschreibung

Die Erfindung betrifft neue 5H-2,3-Benzodiazepinderivate einschließlich deren Säureadditionssalze, ein Verfahren zur Herstellung derselben sowie diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel.

Es ist bereits das 5H-2,3-Benzodiazepinderivat 1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin [Grandaxin beziehungsweise Tofizopam] bekannt und im Handel (ungarische Patentschrift 1 55 572, US-Patentschrift 37 36 315 und schweizerische Patentschrift Nr. 5 19 507).

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue 5H-2,3-Benzodiazepinderivate mit überlegenen pharmakologischen Wirkungen, insbesondere überlegenen Wirkungen auf das Zentralnervensystem, auch gegenüber dem bekannten 1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin, ein Verfahren zur Herstellung derselben und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel vorzusehen.

Diese Aufgabe wird durch die neuen 5H-2,3-Benzodiazepinderivate des Patentanspruchs 1, das Verfahren zu ihrer Herstellung gemäß Patentanspruch 2 bzw. durch die Arzneimittel gemäß Patentanspruch 3 gelöst.

Vorzugsweise ist/sind Alkylreste, für die R_1 und/oder gegebenenfalls R^2 in der allgemeinen Formel I stehen kann bzw. können, [ein] Alkylrest(e) mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen.

Der bzw. die Alkoxyrest(e), für die R_3 und R_4 in der allgemeinen Formel I stehen und/oder durch welche[n] der Phenylrest, für den R stehen kann, substituiert sein kann, ist/sind vorzugsweise solche mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen.

Das Halogenatom, durch welche[s] der Phenylrest, für den R in der allgemeinen Formel I stehen kann, substituiert sein kann, ist vorzugsweise ein Chloratom.

Die zweckmäßigerweise physiologisch verträglichen Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I sind beispielsweise solche mit Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure oder Überchlorsäure. Im Falle daß mindestens 1 der Substituenten der erfindungsgemäßen Verbindungen ein basisches Stickstoffatom aufweist, können auch deren Salze mit organischen Säuren, zum Beispiel Essigsäure, Weinsäure, Milchsäure, Maleinsäure oder Fumarsäure, vorliegen.

Als im Falle der Verwendung von 1,5-Diketonen der allgemeinen Formel II, bei welchem λ für einen, gegebenenfalls gemäß den Ansprüchen 1 bis 3 substituierten, Phenylrest oder einen Furylrest steht, als Ausgangsverbindungen zuzusetzende Mineralsäuren können z. B. Salz- oder Schwefelsäure verwendet werden. Diese erfolgt zur Beschleunigung der Cyclokondensation.

In zweckmäßiger Weise wird die Umsetzung der Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formeln II und III mit dem Hydrazin oder Hydrazinhydrat in polaren Lösungsmitteln, insbesondere Wasser, Alkoholen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Carbonsäuren mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Dioxan, Dimethylformamid oder Pyridin oder Gemischen dieser Lösungsmittel, durchgeführt.

Ferner ist es vorzuziehen, die Umsetzung der Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formeln II und III mit dem Hydrazin, Hydrazinhydrat bzw. Salzen des Hydrazins mit Carbonsäuren mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen bei Temperaturen von -20 bis $+120^\circ\text{C}$, insbesondere 60 bis 100°C durchzuführen.

Im Falle der Verwendung von 2-Benzopyriliumsalzderivaten der allgemeinen Formel III als Ausgangsverbindungen werden zweckmäßig Alkalihydroxyde, Alkalicarbonat, Alkalibicarbonat oder organische Basen, insbesondere Pyridin oder Triäthylamin, als säurebindende Mittel eingesetzt. Als säurebindendes Mittel kann aber auch ein Überschuß des Hydrazins, Hydrazinhydrates oder Salzes des Hydrazins mit der Carbonsäure mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen dienen.

Vorzugsweise wird die etwaige Reinigung der erfindungsgemäßen 5H-2,3-Benzodiazepinderivate der allgemeinen Formel I über deren gut kristallisierende Salze, insbesondere die mit Rhodanwasserstoffsäure oder Salzsäure, durchgeführt. So können schlecht kristallisierende erfindungsgemäße 5H-2,3-Benzodiazepinderivate der allgemeinen Formel I zu gut kristallisierenden Salzen, insbesondere Rhodaniden oder Hydrochloriden, umgesetzt werden, aus welchen dann gegebenenfalls die erfindungsgemäßen 5H-2,3-Benzodiazepinderivate in reiner Form freigesetzt werden können. Die erfindungsgemäßen 5H-2,3-Benzodiazepinderivate der allgemeinen Formel I werden im allgemeinen vor der Salzbildung gereinigt, zur Salzbildung kann jedoch auch das Rohprodukt eingesetzt werden.

Als Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formeln II und III können solche, welche aus anderen Verbindungen dieser Formeln erhalten worden sind, vorteilhaft ohne Isolierung, eingesetzt werden.

Die im erfindungsgemäßen Verfahren als Ausgangsstoffe verwendbaren Verbindungen der allgemeinen Formel II sowie ein Teil der im erfindungsgemäßen Verfahren als Ausgangsstoffe verwendbaren 2-Benzopyriliumsalzderivate und 6H-2-Benzopyran-6-enderivate der allgemeinen Formel III sind in den folgenden Schrifttumstellen beschrieben beziehungsweise können aufgrund der dort gegebenen Hinweise hergestellt werden: Ber. Deut. Chem. Ges. 75 [1942], 891, 76 [1943], 855, 77 [1944], 6, 343; J. Am. Chem. Soc. 72 [1950], 1 118; Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 40 [1964], 295, 41 [1964], 451, 57 [1968], 181; Monatshefte für Chemie 96 [1965], 369; ungarische Patentschrift 1 58 091; J. Chem. Soc. (London) 1933, 555; J. Org. Chem. 14 [1949], 204; Zh. Organ. Khim. 2 [1966], 1 492, C. A. 66 [1967], 46 286 p; Dokl. Akad. Nauk 166 [1966], 359; Khim. Geterotsikl. Soedin. 1970, 1 003, 1 308, 1971, 730; C. A. 74 [1971], 12 946 d, 76 293 w, 76 [1972], 25 035 x; Chem. Ber. 104 [1971], 2 984; Synthesis 1971, 423.

Ein anderer Teil der im erfindungsgemäßen Verfahren als Ausgangsstoffe verwendbaren 2-Benzopyriliumsalzderivate und 6H-2-Benzopyran-6-enderivate der allgemeinen Formel III ist neu und diese sind in der ungarischen Patentanmeldung mit dem Aktenzeichen GO-1 422 der Anmelderin entsprechenden gleichzeitig eingereichten deutschen Patentanmeldung beschrieben.

Die erfindungsgemäßen 5H-2,3-Benzodiazepinderivate der allgemeinen Formel I besitzen wertvolle pharmakologische Wirkungen, insbesondere bedeutende Wirkungen auf das Zentralnervensystem. So verringern sie z. B. die spontane motorische Aktivität (SMA) und wirken narkosepotenzierend.

PS 29 40 483

In Tierversuchen gewonnene allgemeine Verhaltensbeobachtungen sowie die ED₅₀-Werte der Untersuchung des Konfliktverhaltens beziehungsweise Streitverhaltens ("Fighting behaviour") (die letztere wurde nach der von Tedeschi und Mitarbeitern (J. Pharm. Exp. Ther. 25 [1959] 28) beschriebenen Verfahrensweise durchgeführt) mit erfindungsgemäßen Verbindungen und 1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin [Grandaxin] als Vergleichssubstanz sind in der folgenden Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1

Verbindung Bezeichnung	Beispiel	Allgemeines Verhalten von Mäusen bei Verabreichung von 100 mg/kg intraperitoneal beziehungsweise 200 mg/kg peroral	Konfliktverhalten bei Mäusen Performer ED ₅₀ -Wert in µg/kg relativer Stärke, bezogen auf 1-(3',4'-Dimethoxy- phenyl)-4-methyl- 5-äthyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin
1-(4'-Methoxyphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin	2	Verringerung der spontanen motorischen Aktivität	40 1,6
1-(2'-Chlorphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin	13	starke Verringerung der spontanen motorischen Aktivität	40 1,6
1-Phenyl-4-methyl-5-äthyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin	20	Verringerung der spontanen motorischen Aktivität, Katalapsie	35 1,8
1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin	23	Verringerung der spontanen motorischen Aktivität	60 1,1
1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin	25	starke Verringerung der spontanen motorischen Aktivität	40 1,6
1-(3'-Chlorphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin	26 nachgereicht am 12. September 1980	starke Verringerung der spontanen motorischen Aktivität	16 4,0
1-(3'-Chlorphenyl)-4,5-dimethyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin	27 nachgereicht am 12. September 1980	starke Verringerung der spontanen motorischen Aktivität	50 1,3
1-(3'-Fluorphenyl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin	28 nachgereicht am 12. September 1980	Verringerung der spontanen motorischen Aktivität	37 1,7
1-(3'-Fluorphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin	29 nachgereicht am 12. September 1980	Verringerung der spontanen motorischen Aktivität	40 1,6
1-(2'-Methoxyphenyl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin	30 nachgereicht am 12. September 1980	Verringerung der spontanen motorischen Aktivität	36 1,8

Verbindung Bezeichnung	Beispiel	Allgemeines Verhalten von Mäusen bei Verabreichung von 100 mg/kg intraperitoneal beziehungsweise 200 mg/kg peroral	Konfliktverhalten bei Mäusen Peroraler ED ₅₀ -Wert in mg/kg 1-(3',4'-Dimethoxy- phenyl)-4-methyl- 5-äthyl-7,8-dimeth- oxy-5H-2,3-benzo- diazepin
1-(3'-Thioformethylphenyl)-4-methyl-7,8-dimethoxy- 5H-2,3-benzodiazepin	31 nachgereicht am 12. September 1980	starke Verringerung der spontanen motorischen Aktivität	22 2,9
1-(Fur-3'-yl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzo- diazepin	32 nachgereicht am 12. September 1980	Verringerung der spontanen motorischen Aktivität	50 1,3
1-(3'-Methoxyphenyl)-4-methyl-7,8-dimethoxy- 5H-2,3-benzodiazepin	33 nachgereicht am 12. September 1980	starke Verringerung der spontanen motorischen Aktivität	50 1,3
1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7,8-dimethoxy- 5H-2,3-benzodiazepin [Grandaxin]	Vergleichs- substanz	Verringerung der spontanen motorischen Aktivität	64 1,0

Die Untersuchung der narkosepotenzierenden Wirkung wurde an Mäusen, denen erfindungsgemäße Verbindungen und 1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin [Grandaxin] als Vergleichssubstanz in Dosen von 12,5, 25, 50 beziehungsweise 100 mg/kg 30 Minuten vor der Messung peroral verabreicht wurden, vorgenommen. Es wurde festgestellt, um wieviel Prozent die Verbindungen die mit 50 mg/kg intravenös verabreichtem Natriumsalz der 5-(1'-Cyclohexenyl)-1,5-dimethylbarbitursäure [Hexobarbital-Na] hervorgerufene Narkose verlängerten. Als Blindversuch beziehungsweise Kontrollversuch dienten nur mit dem Natriumsalz der 5-(1'-Cyclohexenyl)-1,5-dimethylbarbitursäure [Hexobarbital-Na] behandelte Tiere. Die Ergebnisse dieser Versuche sind in der folgenden Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2

Verbindung Bezeichnung	Beispiel	Petrolat Dosis in mg/kg	Narkosepotenzierung Anstieg in %	relative Stärke, bezogen auf 1-(3',4'-Dimethoxy- phenyl)-4-methyl- 5-äthyl-7,8-dimethoxy- 5H-2,3-benzodiazepin
1-(4'-Methoxyphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin	2	50	248	2,17
1-(2'-Tolyl)-4-methyl-5-äthyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin	4	25	301	3,71
1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4-methyl-5-n-propyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepinhydrat	6	25 50	100 185	1,23 1,62
1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4,5-diäthyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin	7	25 50	134 163	1,65 1,43
1-(2'-Fluorphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin	9	12,5 25 50	147 256 750	8,65 3,16 6,57
1-(2'-Chlorphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin	13	12,5 25 50	160 377 1520	9,41 4,65 13,33
1-Phenyl-4-methyl-5-äthyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin	19	25 50	181 364	2,23 3,20
1-(3'-Methoxy-4'-hydroxyphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin	20	50	132	1,16
1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7-isopropoxy-8-methoxy-5H-2,3-benzodiazepin	22	25 50	244 445	3,01 3,90
1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7-sec.-butoxy-8-methoxy-5H-2,3-benzodiazepin	23	25 50 100	90 173 780	1,11 1,52 3,26

Verbindung Bezeichnung	Beispiel	Perorale Dosis in mg/kg	Narkosepotenzierung Anstieg in %	relative Stärke, bezogen auf 1-(3',4'-Dimethoxy- phenyl)-4-methyl- 5-äthyl-7,8-dimethoxy- 5H-2,3-benzodiazepin
1-(3'-Chlorphenyl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin	26 nachgereicht am 12. September 1980	12,5 25	135 344	7,94 4,25
1-(3'-Fluorphenyl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin	28 nachgereicht am 12. September 1980	50 100	205 383	1,80 1,60
1-(3'-Fluorphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin	29 nachgereicht am 12. September 1980	25 50	204 347	2,52 3,34
1-(2'-Methoxyphenyl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin	30 nachgereicht am 12. September 1980	25	234	2,89
1-(3'-Trifluormethylphenyl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin	31 nachgereicht am 12. September 1980	12,5 25	150 294	8,82 3,63
1-(Fur-2'-yl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin	32 nachgereicht am 12. September 1980	25	250	3,09
1-(3'-Methoxyphenyl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin	33 nachgereicht am 12. September 1980	12,5 25	140 300	8,24 3,70
1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin [Grandaxin]	Vergleichssubstanz	25 50 100	81 114 239	1,6 1,0 1,0

Es wurden weitere pharmakologische Untersuchungen durchgeführt. Bei diesen wurden die untersuchten Verbindungen als mit Polyoxyäthylensorbitanmonooleat [Tween 80] bereitete Suspensionen verabreicht (L. Petőcz und L. Kosóczy: *Therapia Hungarica* 23 [1974], 143). Die Ergebnisse dieser Versuche sind in den folgenden Tabellen 3 bis 5 zusammengestellt.

Tabelle 3

Verbindung Bezeichnung	Beispiel	Peroraler LD ₅₀ -Wert in mg/kg an Mäusen	Intraperi- tonealer LD ₅₀ -Wert in mg/kg an Mäusen	Peroraler LD ₅₀ -Wert in mg/kg an Ratten	Intraperi- tonealer LD ₅₀ -Wert in mg/kg an Ratten
1-(3'-Chlorphenyl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin	26 nachgereicht am 27. November 1981	1250	330	über 2000	670
1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin [Grandaxin]	Vergleichssubstanz	1650	280	1430	400

Tabelle 4

Verbindung Bezeichnung	Beispiel	Konflikt- verhalten (Hem- mung der Aggressi- vität) Peroraler ED ₅₀ -Wert in mg/kg an Mäusen	Peroraler LD ₅₀ -Wert in mg/kg an Mäusen	Therapeu- tischer Index LD ₅₀ -Wert ED ₅₀ -Wert
1-(3'-Chlorphenyl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin	26 nachgereicht am 27. November 1981	16	1250	78
1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin [Grandaxin]	Vergleichssubstanz	64	1650	25

Tabelle 5

Verbindung Bezeichnung	Beispiel	Verringe- rung der spontanen motori- schen Aktivität (SMA) an Mäusen Peroraler ED ₅₀ -Wert in mg/kg	Peroraler LD ₅₀ -Wert in mg/kg an Mäusen	Therapeu- tischer Index LD ₅₀ -Wert ED ₅₀ -Wert
1-(3'-Chlorphenyl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin	26 nachgereicht am 27. November 1981	6,2	1250	201
1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin [Grandaxin]	Vergleichssubstanz	22	1650	75

Auch hat die erfindungsgemäße Verbindung (1-(3'-Chlorphenyl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin in therapeutischer Dosis keinerlei Muskellähmungswirkung und beeinflusst die Bewegungskoordination erst in hohen Dosen. Letzteres wurde durch den bekannten Rotarod-Versuch bestimmt (bei intraperitonealer Verabreichung ist der ED₅₀-Wert 87 mg/kg).

5 Aus den obigen Tabellen 1 bis 5 geht eindeutig die Überlegenheit der erfindungsgemäßen Verbindungen gegenüber der Vergleichssubstanz hervor.

Die Erfindung wird anhand der folgenden Beispiele näher erläutert.

Beispiel 1

10

1-(4'-Chlorphenyl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin

Es wurden 1,03 g (2,71 Millimol) 1-(4'-Chlorphenyl)-3-methyl-6,7-dimethoxy-2-benzopyriliumperchlorat in 10 cm³ Methanol suspendiert, bis zum Sieden erhitzt und mit 1,0 cm³ 98%igem Hydrazinhydrat versetzt. Das Gemisch wurde eingedampft und der Rückstand wurde mit Wasser auf ein Filter gespült. Es wurde 0,87 g (2,65 Millimol) getrocknetes 1-(4'-Chlorphenyl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepinprodukt mit einem Schmelzpunkt von 188 bis 198°C erhalten. Durch Umkristallisieren aus 30 cm³ Äthanol wurde 0,6312 g (1,92 Millimol) [70,8% der Theorie] 1-(4'-Chlorphenyl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin als weiße kristalline Substanz mit einem Schmelzpunkt von 209 bis 211°C erhalten.

20 Formel C₁₈H₁₇ClN₂O₂ und Molekulargewicht = 328,8.

Beispiele 2 bis 10

Es wurde von den entsprechenden 2-Benzopyriliumsalzderivaten ausgegangen und in der im Beispiel 1 beschriebenen Weise unter Verwendung von Methanol, Äthanol oder Isopropanol als Reaktionsmedium gearbeitet. Bei den Schmelzpunkten ist jeweils angegeben, welches Lösungsmittel zum Umkristallisieren verwendet wurde.

Beispiel 2

30

1-(4'-Methoxyphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin

Formel C₂₁H₂₄N₂O₃, Molekulargewicht = 352,4 und Schmelzpunkt = 157 bis 159°C (aus Isopropanol).

Beispiel 3

35

1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4,5-dimethyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin

Formel C₂₁H₂₄N₂O₄, Molekulargewicht = 368,4 und Schmelzpunkt = 201 bis 203°C (aus einem Gemisch aus Chloroform und Wasser im Volumenverhältnis von 1 : 3).

Beispiel 4

45

1-(2'-Tolyl)-4-methyl-5-äthyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin

Formel C₂₁H₂₄N₂O₂, Molekulargewicht = 336,4 und Schmelzpunkt = 170 bis 171°C (aus Isopropanol).

Beispiel 5

50

1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4-methyl-5-n-butyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepinhydrat

Formel C₂₄H₃₀N₂O₄ · H₂O, Molekulargewicht = 428,5 und Schmelzpunkt = 93 bis 96°C (aus Äthanol).

Beispiel 6

55

1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4-methyl-5-n-propyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin

Formel C₂₃H₂₈N₂O₄ · H₂O, Molekulargewicht = 414,5 und Schmelzpunkt = 92 bis 96°C (aus Äthanol). Die kristallwasserfreie Form hatte einen Schmelzpunkt von 143 bis 145°C.

60

Beispiel 7

1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4,5-diäthyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin

65 Formel C₂₃H₂₈N₂O₄, Molekulargewicht = 396,5 und Schmelzpunkt = 142 bis 144°C (aus Isopropanol).

PS 29 40 483

Beispiel 8

1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4-n-propyl-5-äthyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin

Formel $C_{24}H_{30}N_2O_4$, Molekulargewicht = 410,5 und Schmelzpunkt = 132 bis 134° C (aus 40%igem wäßrigem Isopropanol). 5

Beispiel 9

1-(2'-Fluorphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin

Formel $C_{20}H_{21}FN_2O_2$, Molekulargewicht = 340,4 und Schmelzpunkt = 86 bis 88° C (aus einem Gemisch aus Äthanol und Wasser). 10

Beispiel 10

1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4-äthyl-5-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin

Formel $C_{22}H_{26}N_2O_4$, Molekulargewicht = 382,5 und Schmelzpunkt = 157 bis 158° C (aus Isopropanol). 15

Beispiel 11

1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin

Es wurden 1,20 g (3,36 Millimol) 2-Acetonyl-3',4,4',5-tetramethoxybenzophenon in 5,4 cm³ Isopropanol gelöst. Der Lösung wurde 0,175 cm³ konzentrierte Schwefelsäure zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde auf die Siedetemperatur erhitzt, 1 Stunde lang gerührt beziehungsweise geschüttelt, dann auf 60° C gekühlt, mit 0,41 cm³ (8 Millimol) 98%igem Hydrazinhydrat versetzt und erneut 1 Stunde lang gerührt beziehungsweise geschüttelt. Dann wurde portionsweise 0,154 g Natriumbicarbonat zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bis zum Sieden erhitzt, mit Aktivkohle geklärt und dann filtriert. Das Filtrat wurde eingedampft und mit insgesamt 25 cm³ Wasser auf ein Filter gebracht. So wurde als Produkt 1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin mit einem Schmelzpunkt von 158 bis 159° C nach dem Umkristallisieren aus absolutem Äthanol erhalten. Formel $C_{20}H_{22}N_2O_4$ und Molekulargewicht = 354,4. 25

Beispiel 12

1-(4'-Chlorphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin

Es wurde wie im Beispiel 11 beschrieben gearbeitet, jedoch als Ausgangsstoff 2-(1''-Äthylacetonyl)-4,5-dimethoxy-4'-chlorbenzophenon eingesetzt. 40

Formel $C_{20}H_{21}ClN_2O_2$, Molekulargewicht = 356,9 und Schmelzpunkt = 160 bis 162° C (aus Isopropanol).

Beispiel 13

1-(2'-Chlorphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin

Es wurde ein Gemisch aus 10,37 g (28,9 Millimol) 2-(1''-Äthylacetonyl)-4,5-dimethoxy-2'-chlorbenzophenon, 10,5 cm³ Eisessig und 2,65 cm³ konzentrierter Salzsäure unter Rühren beziehungsweise Schütteln auf 95° C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf 60° C wurden 2,14 cm³ 98%iges Hydrazinhydrat in Portionen zugesetzt. In die Lösung, deren Temperatur auf 85° C angestiegen war, wurden nach 30 Minuten eine Lösung von 1,44 g Natriumhydroxid in 4,5 cm³ Wasser und anschließend 10 cm³ Methanol hineingerührt. Dann wurde die Lösung in 130 cm³ Wasser eingegossen und das ausgeschiedene 1-(2'-Chlorphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin wurde isoliert. So wurden als Produkt 9,04 g (68% der Theorie) 1-(2'-Chlorphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin mit einem Schmelzpunkt von 129 bis 131° C erhalten. 50

Formel $C_{20}H_{21}ClN_2O_2$, Molekulargewicht = 356,9. 55

Das Rohprodukt konnte aus Äthanol umkristallisiert werden und hatte dann einen Schmelzpunkt von 147 bis 149° C.

Das aus Isopropanol umkristallisierte 1-(2'-Chlorphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepinrhodanid (Formel $C_{20}H_{22}ClN_2O_2 \cdot SCN$ und Molekulargewicht = 425,95) hatte einen Schmelzpunkt von 169 bis 171° C. 60

Beispiel 14

1-Phenyl-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin

Es wurde wie im Beispiel 13 beschrieben gearbeitet, jedoch als Ausgangsstoff 2-Acetonyl-4,5-dimethoxybenzophenon eingesetzt. 65

Formel $C_{18}H_{18}N_2O_2$, Molekulargewicht = 294,4 und Schmelzpunkt = 169 bis 170° C (aus einem Gemisch aus

Methanol, Dimethylformamid und Wasser).

Beispiel 15

1-(2'-Jodphenyl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin

Es wurde ein Gemisch aus 2,26 g (5,32 Millimol) 2-Acetyl-4,5-dimethoxy-2'-jodbenzophenon, 20 cm³ Methanol und 0,75 cm³ 100%igem Hydrazinhydrat 20 Minuten lang zum Sieden erhitzt und dann eingedampft. Der Rückstand wurde mit Wasser auf ein Filter gebracht. Es wurden 2,2 g des Monohydrazones (1-(2'-Hydrazono-
propyl)-4,5-dimethoxy-2'-jodbenzophenon erhalten. Dieses wurde in 20 cm³ methanolischer Chlorwasserstofflösung gelöst und die Lösung wurde eingedampft. Der Rückstand wurde mit einer 5%igen Natronlauge alkalisch gemacht, wobei das 1-(2'-Jodphenyl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin ausfiel. Dieses Produkt wurde abfiltriert und 5mal mit je 3 cm³ Wasser gewaschen. Ausbeute: 1,57 g (67,3% der Theorie).

Formel C₁₈H₁₇N₂O₂ · H₂O, Molekulargewicht = 438,3 und Schmelzpunkt = nach bei 78°C beginnendem Schmelzen 115 bis 117°C.

Das aus einem Gemisch aus Äthanol und Äther umkristallisierte 1-(2'-Jodphenyl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepinhydrochlorid (Formel C₁₈H₁₈N₂O₂Cl und Molekulargewicht = 456,7) hatte einen Schmelzpunkt von 166 bis 168°C (unter Zersetzung).

Beispiel 16

1-(2'-Chlorphenyl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin

Es wurde wie im Beispiel 15 beschrieben gearbeitet, jedoch als Ausgangsstoff 2-Acetyl-4,5-diäthoxy-2'-chlorbenzophenon eingesetzt.

Formel C₂₀H₂₁ClN₂O₂, Molekulargewicht = 356,9 und Schmelzpunkt = 150 bis 152°C (aus Isopropanol).

Beispiel 17

1-(2'-Chlorphenyl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepinhydrochlorid

Es wurde von 2-Acetyl-4,5-dimethoxy-2'-chlorbenzophenon ausgegangen und aus dem nach der Verfahrensweise des Beispiels 13 erhaltenen rohen 1-(2'-Chlorphenyl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin mit salzsaurem absolutem Alkohol das reine 1-(2'-Chlorphenyl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepinhydrochlorid (Formel C₁₈H₁₈ClN₂O₂Cl, Molekulargewicht = 365,3 und Zersetzungspunkt = 186 bis 188°C [aus einem Gemisch aus absolutem Äthanol und Äther]) hergestellt.

Beispiel 18

1-(2'-Jodphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepinhydrochlorid

Es wurde von 2-(1"-Äthylacetyl)-4,5-dimethoxy-2'-jodbenzophenon ausgegangen und nach der Verfahrensweise des Beispiels 13 gearbeitet. Aus dem erhaltenen rohen 1-(2'-Jodphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin wurde mit salzsaurem absolutem Alkohol das reine 1-(2'-Jodphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepinhydrochlorid (Formel C₂₀H₂₂N₂O₂Cl, Molekulargewicht = 484,8 und Schmelzpunkt = 168 bis 170°C [unter Zersetzung] [aus absolutem Äthanol und Äther]) hergestellt.

Beispiel 19

1-(2'-Fluorphenyl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepinhydrochlorid

Es wurde von 2-Acetyl-4,5-dimethoxy-2'-fluorbenzophenon ausgegangen und wie im Beispiel 13 beschrieben gearbeitet. Aus dem rohen 1-(2'-Fluorphenyl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin wurde das reine 1-(2'-Fluorphenyl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepinhydrochlorid mit salzsaurem Isopropanol hergestellt (Formel C₁₈H₁₈FN₂O₂Cl, Molekulargewicht = 348,8 und Zersetzungspunkt = 175 bis 178°C [aus einem Gemisch aus Isopropanol und Äther]).

Beispiel 20

1-Phenyl-4-methyl-5-äthyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin

(Reinigung über das Rhodanid)

Es wurden 1,33 g wie im Beispiel 1 beschrieben, jedoch aus 1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-2-methyl-3-äthyl-5,6-dimethoxy-2-benzopyriliump perchlorat hergestelltem rohem 1-Phenyl-3-methyl-4-äthyl-6,7-dimethoxy-2-benzopyriliump perchlorat 5 cm³ chlorwasserstoffhaltiges absolutes Äthanol zugegeben. Die orangefarbene Lösung wurde eingedampft und der Rückstand wurde in 5 cm³ Wasser gelöst und mit 0,5 g Ammoniumrhodanid versetzt, wobei sich das rhodanwasserstoffsäure Salz 1-Phenyl-3-methyl-4-äthyl-6,7-dimethoxy-2-benzopyriliump perchlo-

ratrhodanid ausschied. Es wurde abfiltriert, 6mal mit je 2 cm³ Wasser gewaschen und dann getrocknet. So wurden 1,48 g 1-Phenyl-3-methyl-4-äthyl-6,7-dimethoxy-2-benzopyriliumperchloratrhodanidrohprodukt erhalten. Nach dem Umkristallisieren aus absolutem Äthanol betrug der Schmelzpunkt 175 bis 177°C. Aus dem umkristallisierten 1-Phenyl-3-methyl-4-äthyl-6,7-dimethoxy-2-benzopyriliumperchlorat konnte das reine 1-Phenyl-3-methyl-4-äthyl-6,7-dimethoxy-2-benzopyriliumperchlorat mit Alkalien oder Ammoniumhydroxyd freigesetzt werden. Die freigesetzte Base enthielt Kristallwasser.

Formel $C_{20}H_{22}N_2O_2 \cdot H_2O$, Molekulargewicht = 340,4 und Schmelzpunkt = bei 77°C beginnendes Schrumpfen (aus einem Gemisch aus Äthanol und Wasser).

Beispiele 21 bis 25

1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7-hydroxy-8-methoxy-5H-2,3-benzodiazepin wurde wie folgt hergestellt:

Es wurden einer auf 80 bis 100°C erwärmten Suspension von 4,35 g (0,01 Mol) 1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-3-methyl-4-äthyl-6-hydroxy-7-methoxy-2-benzopyriliumbromid in 15 cm³ einer 50%igen Essigsäure unter Rühren beziehungsweise Schütteln 1,2 cm³ 98%iges Hydrazinhydrat zugetropft. Dann wurden dem Reaktionsgemisch bei 90 bis 100°C 200 cm³ einer 10%igen Natriumchloridlösung zugesetzt, worauf das 1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7-hydroxy-8-methoxy-5H-2,3-benzodiazepinrohprodukt ausfiel. Es wurde zur Reinigung in Dimethylformamid oder Äthanol gelöst und dann mit Wasser gefällt. Die Ausbeute betrug 92 bis 95% der Theorie und der Schmelzpunkt war 210 bis 212°C.

Aus dem auf diese Weise erhaltenen 1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7-hydroxy-8-methoxy-5H-2,3-benzodiazepin wurden durch in an sich bekannter Weise vorgenommenes Alkylieren bzw. Aralkylieren der phenolischen Hydroxylgruppe die folgenden 5H-2,3-Benzodiazepinderivate hergestellt.

Beispiel 21

1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7-n-butoxy-8-methoxy-5H-2,3-benzodiazepin

Formel $C_{25}H_{32}N_2O_4$, Molekulargewicht = 424,5 und Schmelzpunkt = 147 bis 150°C (aus Isopropanol).

Beispiel 22

1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7-n-isopropoxy-8-methoxy-5H-2,3-benzodiazepin

Formel $C_{24}H_{30}N_2O_4$, Molekulargewicht = 410,5 und Schmelzpunkt = 109 bis 111°C (aus Isopropanol).

Beispiel 23

1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7-sek-butoxy-8-methoxy-5H-2,3-benzodiazepin

Formel $C_{25}H_{32}N_2O_4$, Molekulargewicht = 424,5 und Schmelzpunkt = 130 bis 132°C (aus 50%igem wäßrigem Äthanol).

Beispiel 24

1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7-äthoxy-8-methoxy-5H-2,3-benzodiazepin

Formel $C_{23}H_{28}N_2O_4$, Molekulargewicht = 396,4 und Schmelzpunkt = 125 bis 127°C (aus 50%igem wäßrigem Äthanol).

Beispiel 25

1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7-n-propoxy-8-methoxy-5H-2,3-benzodiazepin

Formel $C_{24}H_{30}N_2O_4$, Molekulargewicht = 410,5 und Schmelzpunkt = 110 bis 112°C (aus 50%igem wäßrigem Äthanol).

In der in den vorstehenden Beispielen 1 bis 25 beschriebenen Weise wurden ferner die folgenden Verbindungen hergestellt.

Beispiel 26

1-(3'-Chlorphenyl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin

(nachgereicht am 12. September 1980)

Schmelzpunkt = 166 bis 168°C (aus Isopropanol).

Schmelzpunkt des Hydrochlorides: 185 bis 187°C (unter Zersetzung) [aus einem Gemisch von Isopropanol und Äthylacetat].

PS 29 40 483

Beispiel 27

1-(3'-Chlorphenyl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin

(nachgereicht am 12. September 1980)

Schmelzpunkt = 156 bis 158° C (aus Isopropanol).

Beispiel 28

1-(3'-Fluorphenyl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin

(nachgereicht am 12. September 1980)

Schmelzpunkt = 133 bis 140° C (aus Isopropanol).

Beispiel 29

1-(3'-Fluorphenyl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin

(nachgereicht am 12. September 1980)

Schmelzpunkt = 122 bis 124° C (aus einem Gemisch von Äthanol und Wasser).

Beispiel 30

1-(3'-Methoxyphenyl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin

(nachgereicht am 12. September 1980)

Schmelzpunkt = 119 bis 121° C (aus Isopropanol).

Beispiel 31

1-(3'-Trifluormethylphenyl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin

(nachgereicht am 12. September 1980)

Schmelzpunkt = 134 bis 135° C (aus einem Gemisch von Äthanol und Wasser).

Beispiel 32

1-(Fur-2'-yl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin

(nachgereicht am 12. September 1980)

Schmelzpunkt = 155 bis 157° C (aus einem Gemisch von Dimethylformamid und Wasser).

Beispiel 33

(nachgereicht am 12. September 1980)

1-(3'-Methoxyphenyl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin

Schmelzpunkt = 133 bis 135° C (aus Isopropanol).

Beispiel 34

(nachgereicht am 12. September 1980)

a) Tabletten mit einem Gehalt an 10 mg 1-(3'-Chlorphenyl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin

Es wurde eine Tablette der folgenden Zusammensetzung bereitet.

PS 29 40 483

1-(3'-Chlorphenyl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin	10,0 mg
Magnesiumstearat	1,2 mg
Talk	3,6 mg
Gelatine	3,0 mg
Mikrokristalline Cellulose	10,0 mg
Maisstärke	12,2 mg
Milchzucker	80,0 mg
	<u>120,0 mg</u>

b) Dragees mit einem Gehalt an 10 mg 1-(3'-Chlorphenyl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin

Es wurde ein Drageekern der folgenden Zusammensetzung bereitet.

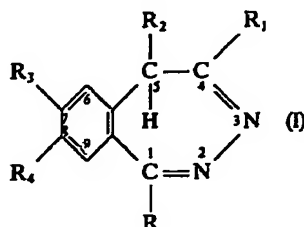
1-(3'-Chlorphenyl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin	10,0 mg
Magnesiumstearat	0,5 mg
Milchzucker	19,0 mg
Maisstärke	8,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	2,5 mg
	<u>40,0 mg</u>

Der Drageekern wurde in üblicher Weise mit Zucker und Talk überzogen und dann mit Bienenwachs poliert. Das fertige Dragee hatte ein Gewicht von 70 mg.

Wie es aus dem Vorstehenden hervorgeht, waren von der erfindungsgemäßen Verbindung 10 mg als Wirkstoffmenge für eine Dosiereinheit ausreichend. Die einzige bekannte Verbindung ähnlicher Konstitution, das 1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4-methyl-5-äthyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin [Grandaxin], ist in Form von Tabletten mit einem Wirkstoffgehalt von 50 mg im Handel.

Patentansprüche

1. 5H-2,3-Benzodiazepinderivate der allgemeinen Formel



worin

R für einen, gegebenenfalls durch ein Halogenatom, 1 bis 2 Alkoxyreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen Methylrest oder Trifluormethylrest substituierten, Phenylrest oder einen Furylrest steht,

R1 einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

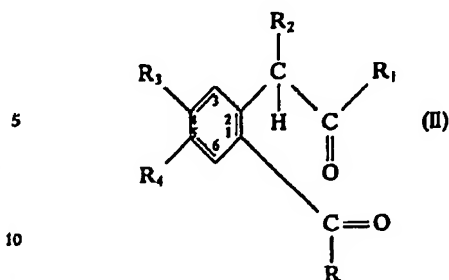
R2 Wasserstoff oder einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt und

R3 und R4 Alkoxyreste mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen sind,

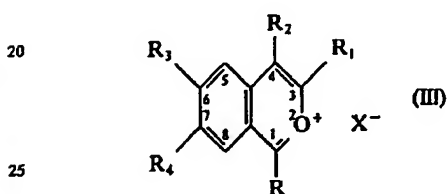
mit der Maßgabe, daß dann, wenn R für einen 3,4-Dimethoxyphenylrest steht, R1 einen Methylrest bedeutet und R2 einen Äthylrest darstellt, mindestens einer der Reste R3 und R4 von einem Methoxyrest verschieden ist, sowie ihre Säureadditionssalze.

2. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise

a) 1,5-Diketone der allgemeinen Formel I



15 worin R, R₁, R₂, R₃ und R₄ wie in Anspruch 1 festgelegt sind, oder
b) 2-Benzopyriliumsalzderivate der allgemeinen Formel III



30 worin R, R₁, R₂, R₃ und R₄ wie in Anspruch festgelegt sind und R₃ und/oder R₄ auch eine Hydroxylgruppe darstellen und X für eine Chlorid-, Bromid-, Jodid-, Fluoborat-, Tetrachlorferrat-, Hexachlorostannat-, Bisulfat-, Dihydrogenphosphat- oder Perchloratanion steht, mit Hydrazin, Hydrazinhydrat oder, in zweckmäßiger Weise in situ gebildeten, Salzen von Hydrazin mit Carbonsäuren mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen in 1- bis 5fachen äquimolaren Mengen umgesetzt, wobei man im Falle von 1,5-Diketonen der allgemeinen Formel II, bei welchen R für einen gegebenenfalls gemäß den Ansprüchen 1 bis 3 substituierten Phenylrest oder einen Furylrest steht, als Ausgangsstoffen dem Reaktionsgemisch noch Mineralsäuren zusetzt, und die erhaltenen 5H-2,3-Benzodiazepinderivate der allgemeinen Formel I, worin R₃ und/oder R₄ einen Hydroxylrest darstellen, durch Alkylieren zu anderen 5H-2,3-Benzodiazepinderivaten der allgemeinen Formel I, worin R₃ und/oder R₄ einen Alkoxyrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen darstellen, umgesetzt und/oder gegebenenfalls die erhaltenen 5H-2,3-Benzodiazepinderivate der allgemeinen Formel I in an sich bekannter Weise mit Säuren in Salze überführt und/oder gegebenenfalls in an sich bekannter Weise die erhaltenen Salze der 5H-2,3-Benzodiazepinderivate der allgemeinen Formel I oder in andere Salze überführt.

40 3. Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an 1 oder mehr Verbindungen nach Anspruch 1 als Wirkstoff bzw. Wirkstoffen, zweckmäßigerweise zusammen mit üblichen Konfektionierungsmitteln.